Corso di Endocrinologia: Regole del Gioco

Lezioni frontali n=15 da 1.5 ore ciascuna

Bonora, Bonadonna

Frequenza in reparto n=5 da 4 ore

Tutto lo staff

Esame (nell'ambito di Patologia Sistematica II)

Bonora, Bonadonna, Zoppini, Targher, Trombetta

Argomenti d'esame (vedi programma sul sito dell'Università)

Non si chiede solo quello che è stato presentato a lezione
Tutte le conoscenze relative alle discipline affrontate in passato devono esserci, altrimenti non si può passare l'esame

Fonti per lo studio

Harrison's Principles of Internal Medicine
Lenzi, Lombardi, ecc. – Endocrinologia Clinica – Minerva Medica

Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

Fisiologia del metabolismo glucidico e ipoglicemie

Prof. Enzo Bonora

14 Marzo 2013

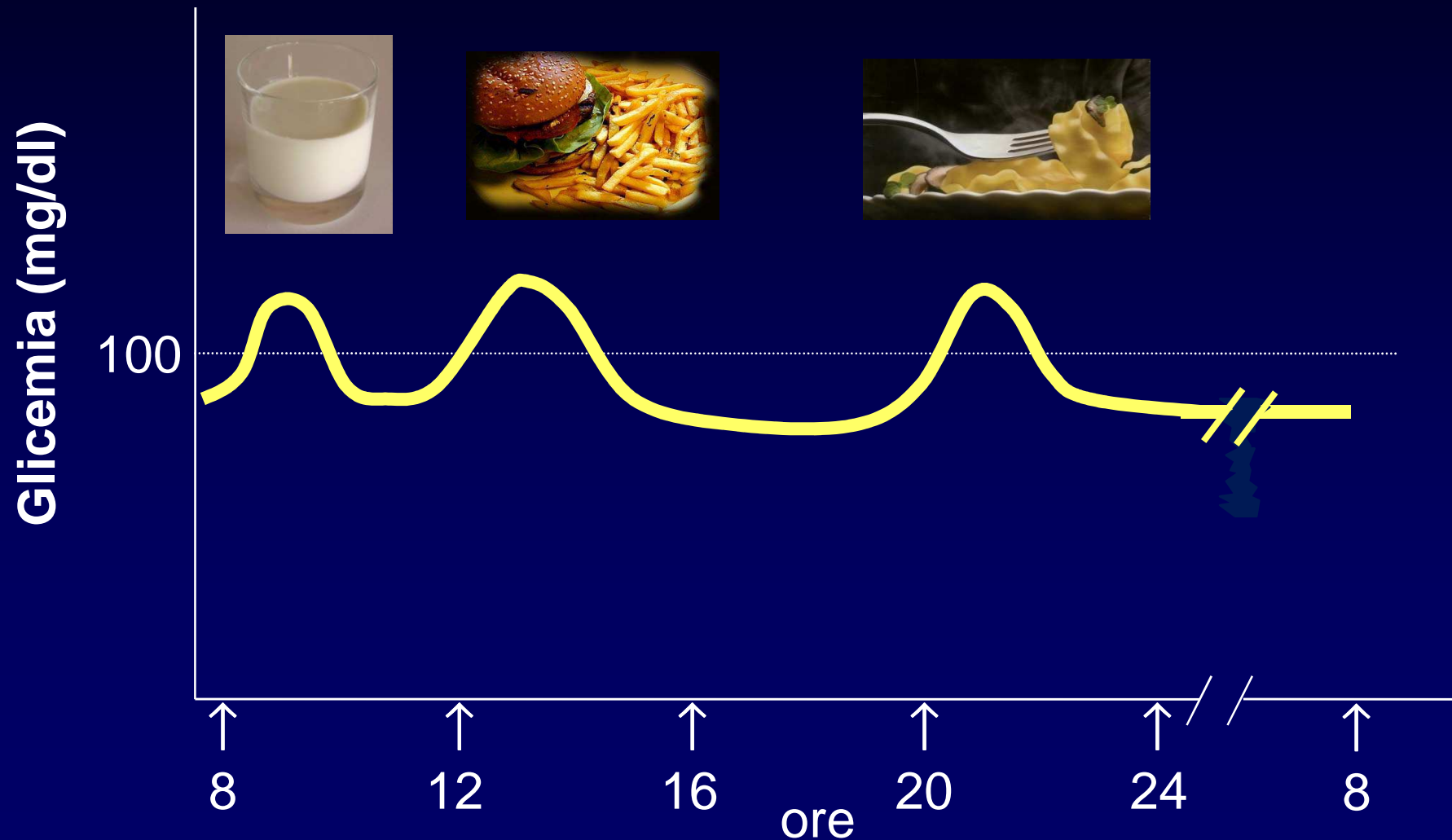
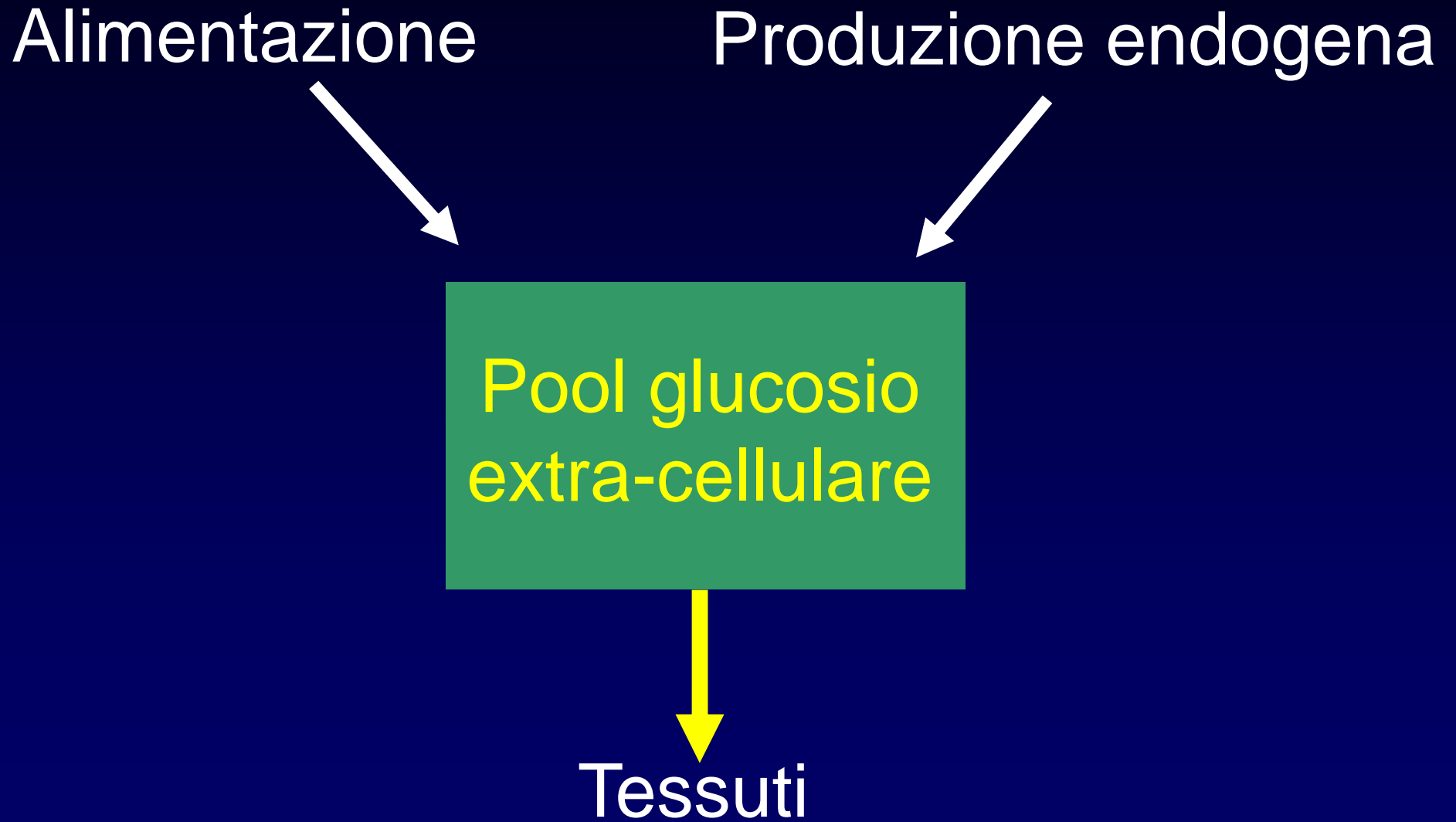
Il nostro carburante

- Glucosio (da varie fonti)

Muscolo

- Acidi grassi liberi (dai trigliceridi)

- Aminoacidi (dalle proteine)

Variazioni della glicemia nella giornata
(soggetto normale)

OMEOSTASI GLUCIDICA

Alimentazione

Produzione endogena

Pool glucosio extra-cellulare

Tessuti

organi regolatori glicemia

organi consumatori fissi glucosio

GLUCOSIO PLASMA

organi consumatori variabili glucosio

organi (ri)assorbenti il glucosio

---

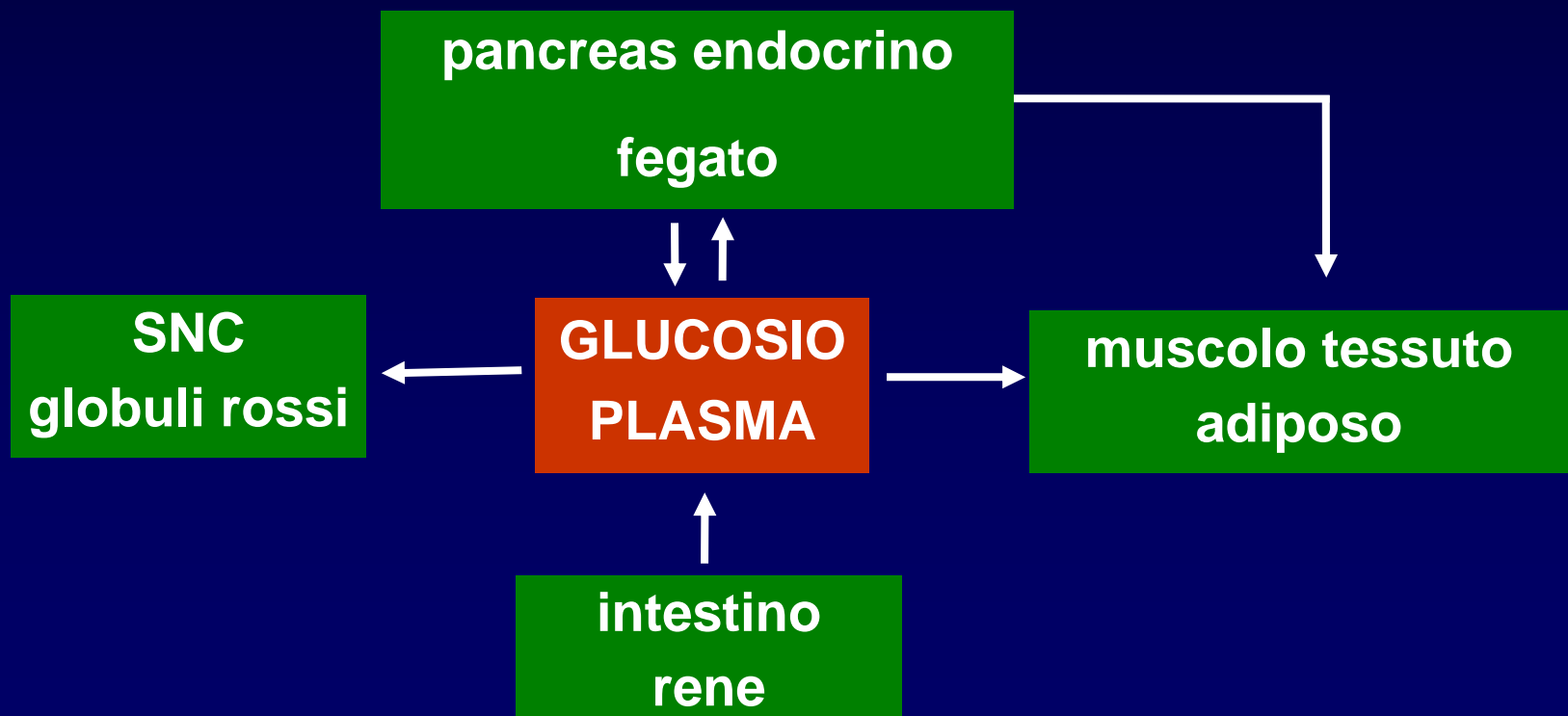
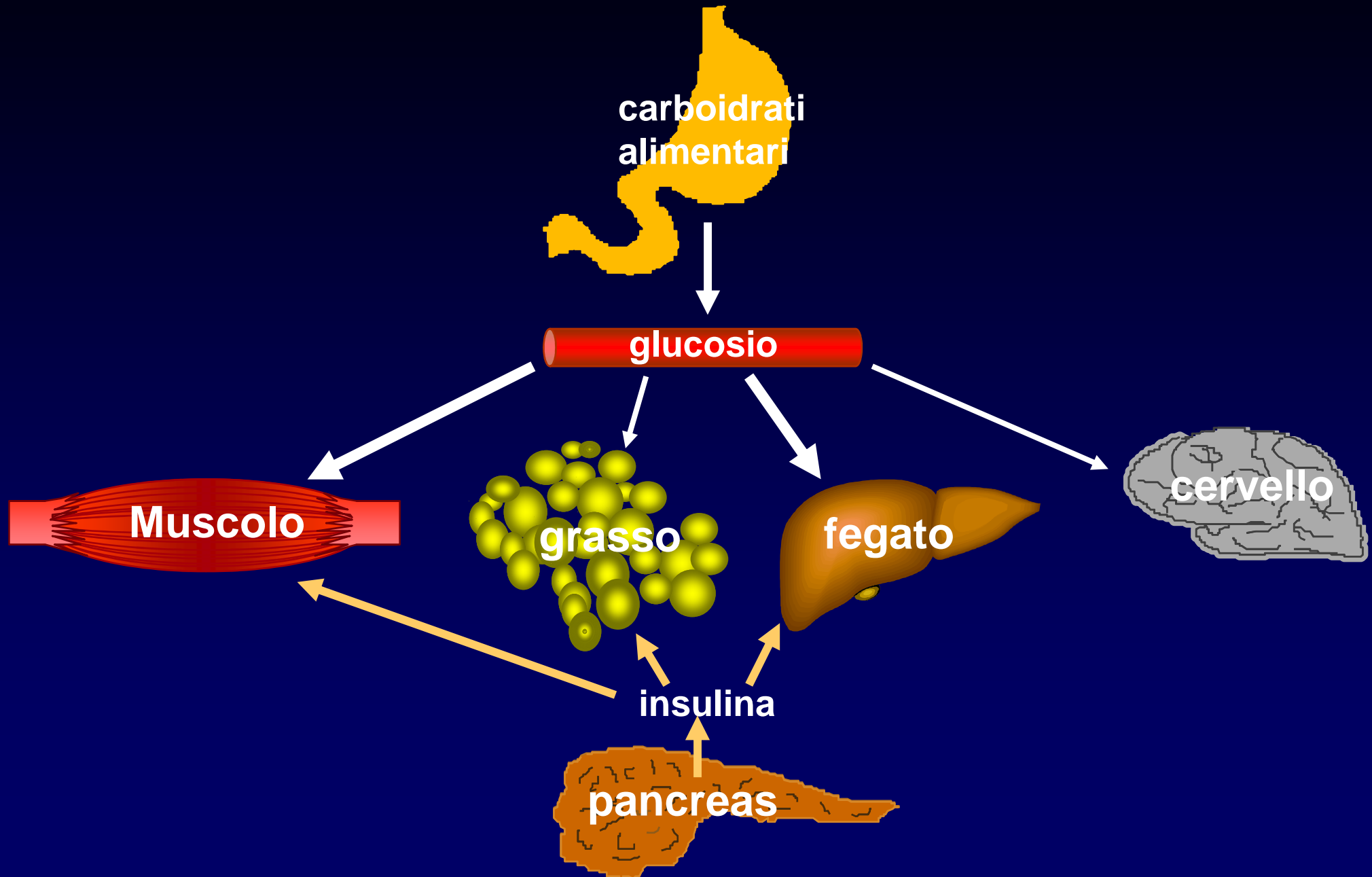
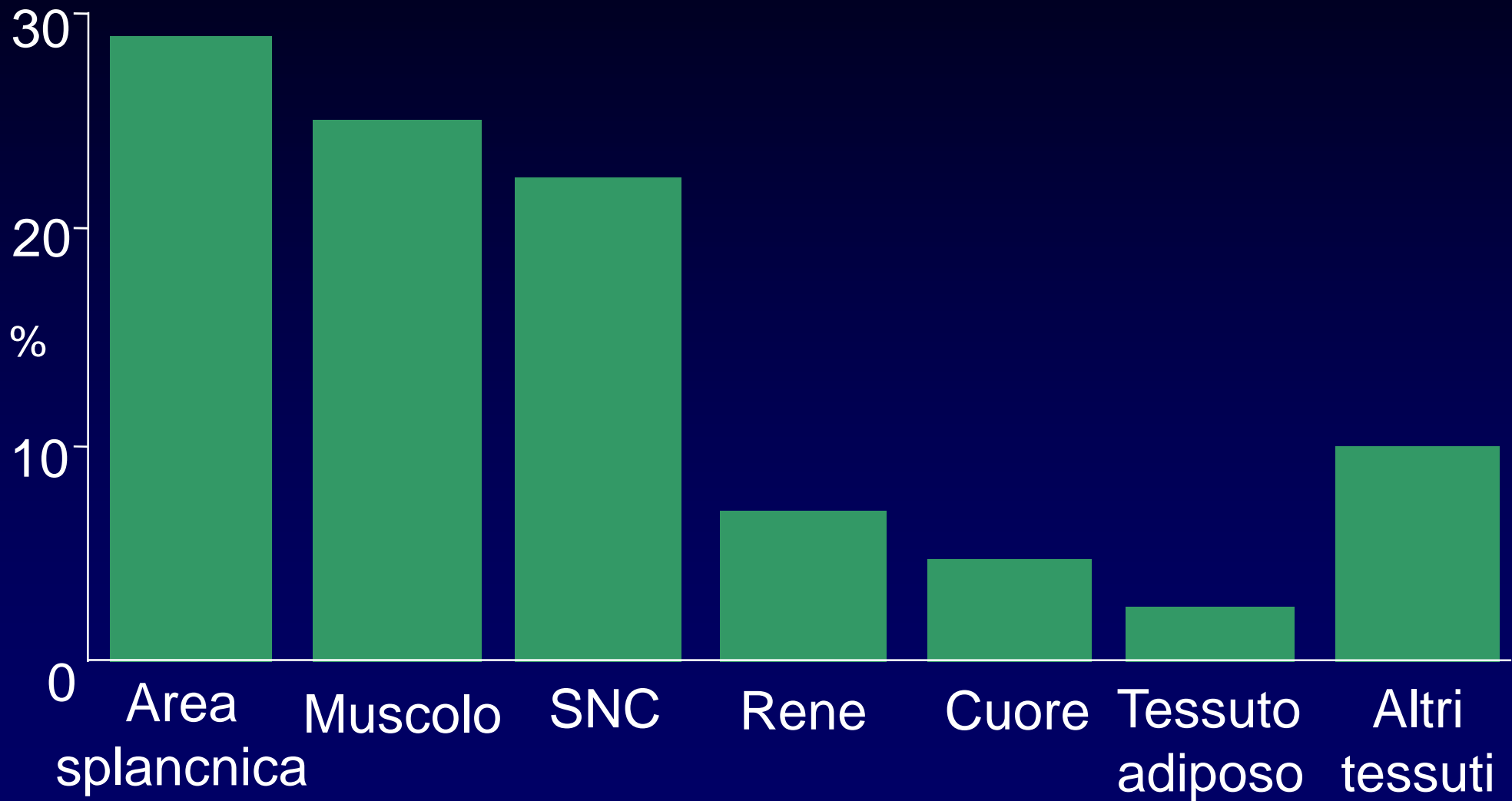
pancreas endocrino

fegato

SNC
globuli rossi

GLUCOSIO PLASMA

muscolo tessuto adiposo

intestino
rene

Controllo della glicemia dopo il pasto
carboidrati
alimentari
glucosio
Muscolo
grasso
fegato
cervello
insulina
pancreas

UTILIZZAZIONE DEL GLUCOSIO IN FASE POST PRANDIALE

Controllo della glicemia a digiuno

carboidrati alimentari

glucosio

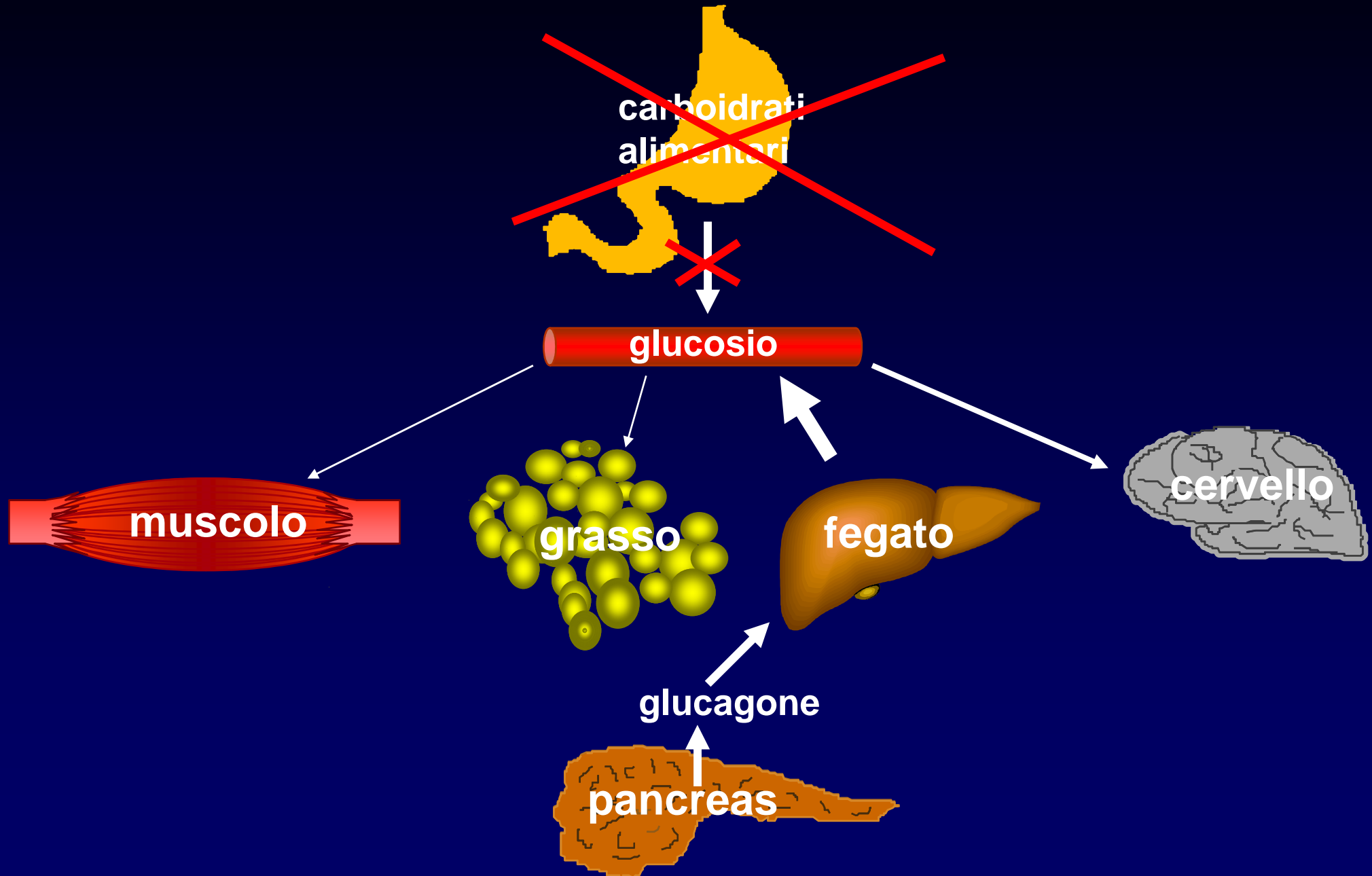
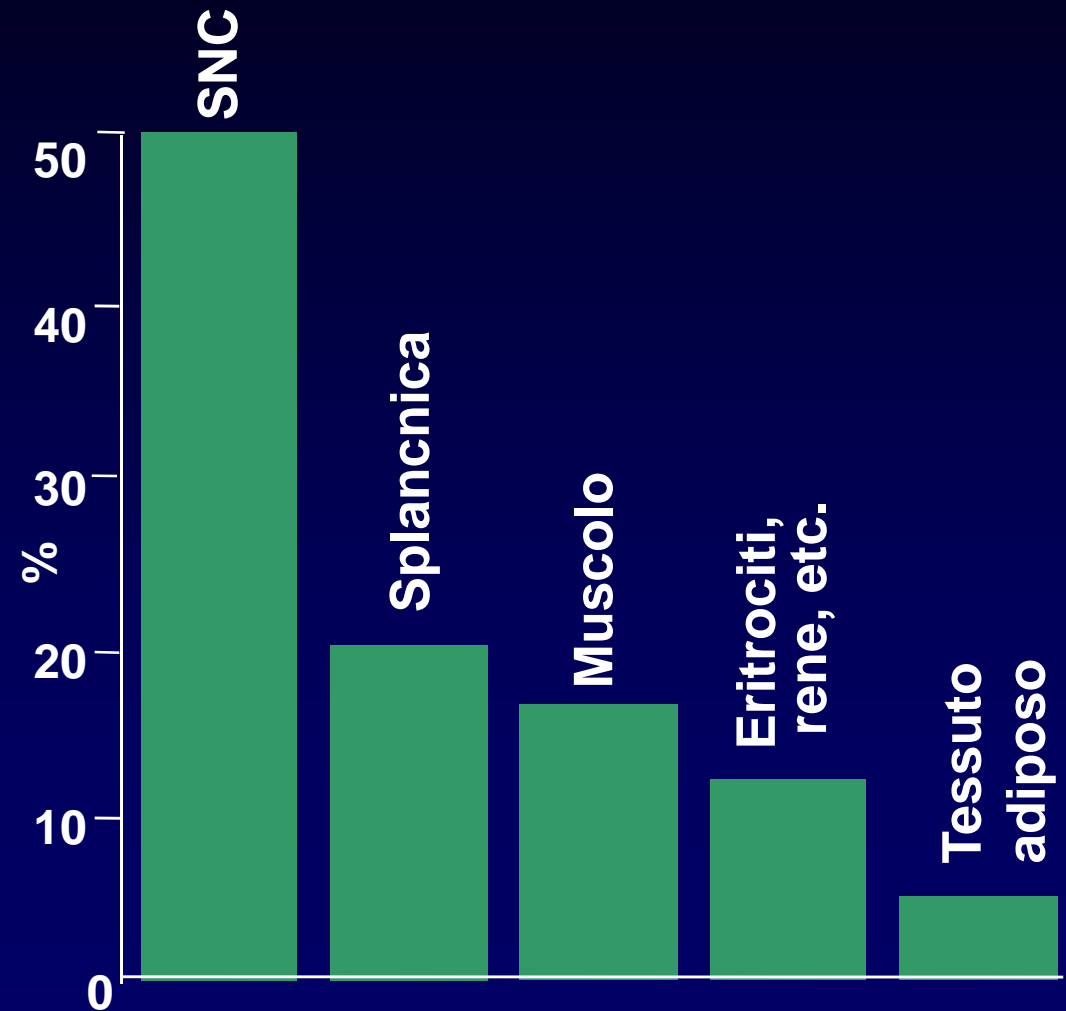
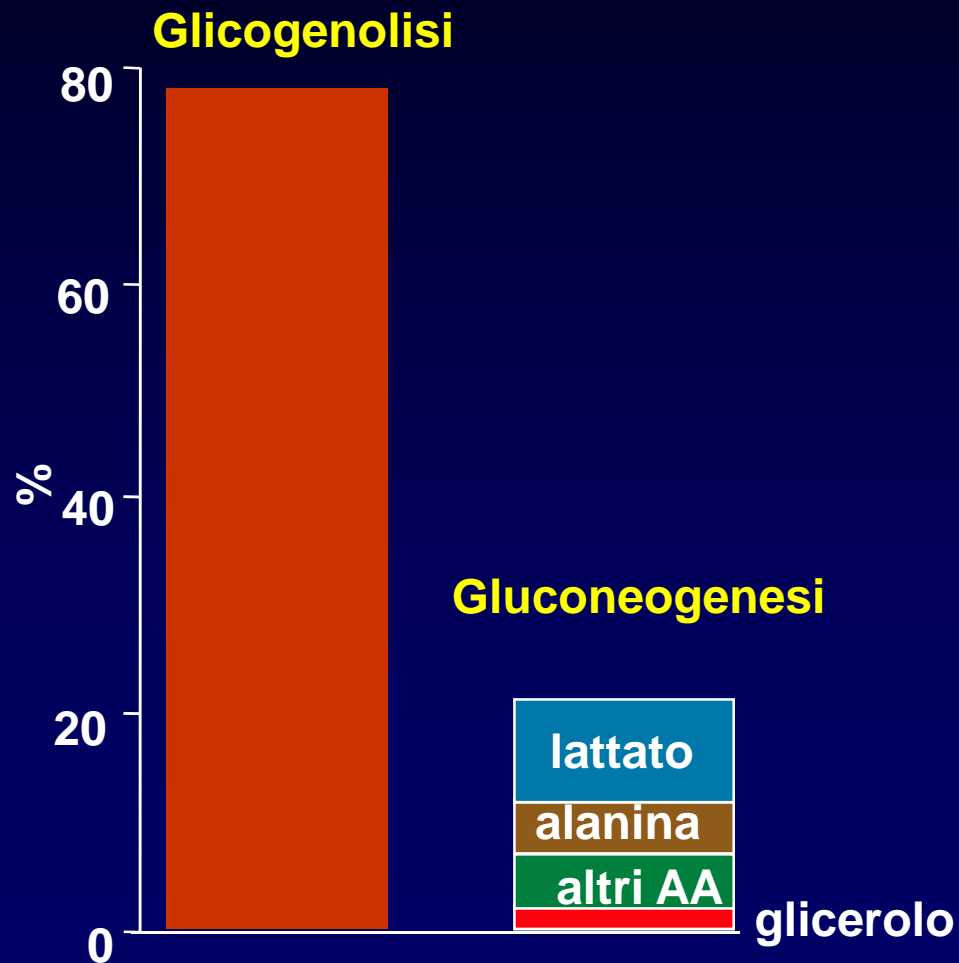
muscolo

grasso

fegato

cervello

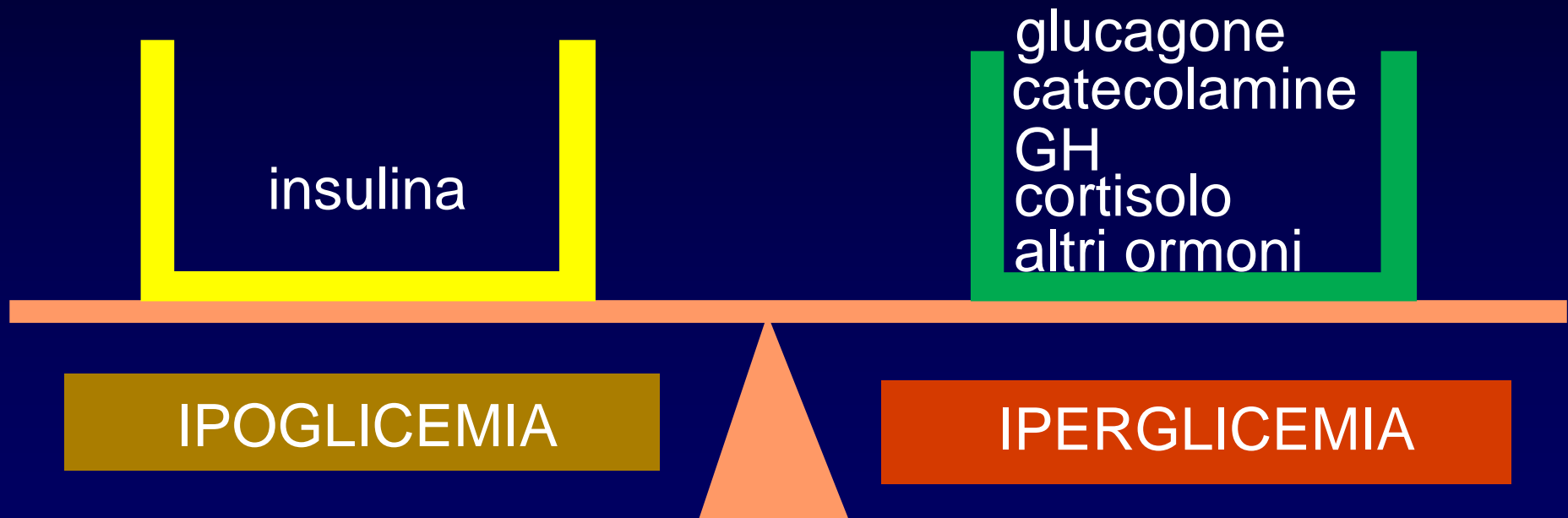
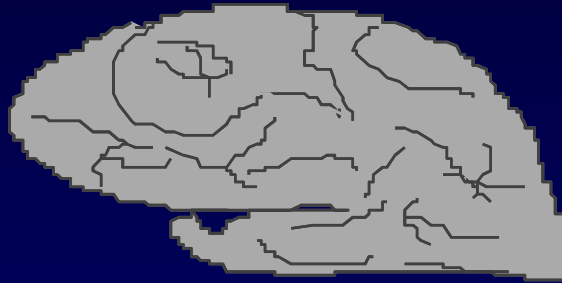
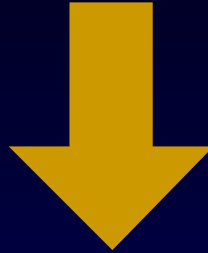
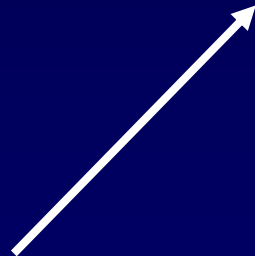
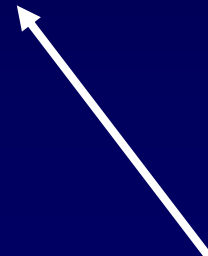
glucagone

pancreas

OMEOSTASI GLUCIDICA A DIGIUNO

ORMONI E
OMEOSTASI GLUCIDICA

insulina

glucagone
catecolamine
GH
cortisolo
altri ormoni

IPOGLICEMIA

IPERGLICEMIA

Glucosio
Lattato
Corpi chetonici

DEFINIZIONE BIOCHIMICA DI IPOGLICEMIA

- Nel neonato: <25 mg/dl

- Nelle altre età: <55 mg/dl (<70 mg/dl)

CLASSIFICAZIONE DELLE IPOGLICEMIE

A. *In base alla clinica:*

A digiuno

- farmaci
- malattie d'organo
- deficit ormoni controinsulari
- neoplasie non β-cellulari
- iperinsulinismo endogeno
- difetti enzimatici congeniti

Post-prandiale (reattiva)

- patologia del tubo digerente
- idiopatica
- obesità e/o pre-diabete
- difetti enzimatici congeniti

CLASSIFICAZIONE DELLE IPOGLICEMIE

B. *In base all’eziologia:*

- Spontanee

- Da farmaci (es. insulina) o tossici (es. alcool)

CLASSIFICAZIONE DELLE IPOGLICEMIE

C. *In base alla patogenesi:*

Alterata regolazione

- insulina aumentata
- ormoni controinsulari diminuiti

Difetti enzimatici

- primitivi
- secondari (epatopatie croniche, alcool)

Mancanza di substrati neoglucogenetici

- alterata mobilizzazione
- ridotta utilizzazione

CLASSIFICAZIONE DELLE IPOGLICEMIE

D. *In base alla cinetica del glucosio:*

- aumento dell'utilizzazione
- diminuzione produzione (epatica)
- forme miste

EPIDEMIOLOGIA IPOGLICEMIE

Patologia frequente in ospedale

Cause più frequenti

- farmaci (insulina, sulfoniluree)
- deficit d'organo (fegato, rene, surrene, ipofisi)
- deficit nutrizionale (cachessia, ipoalimentazione)

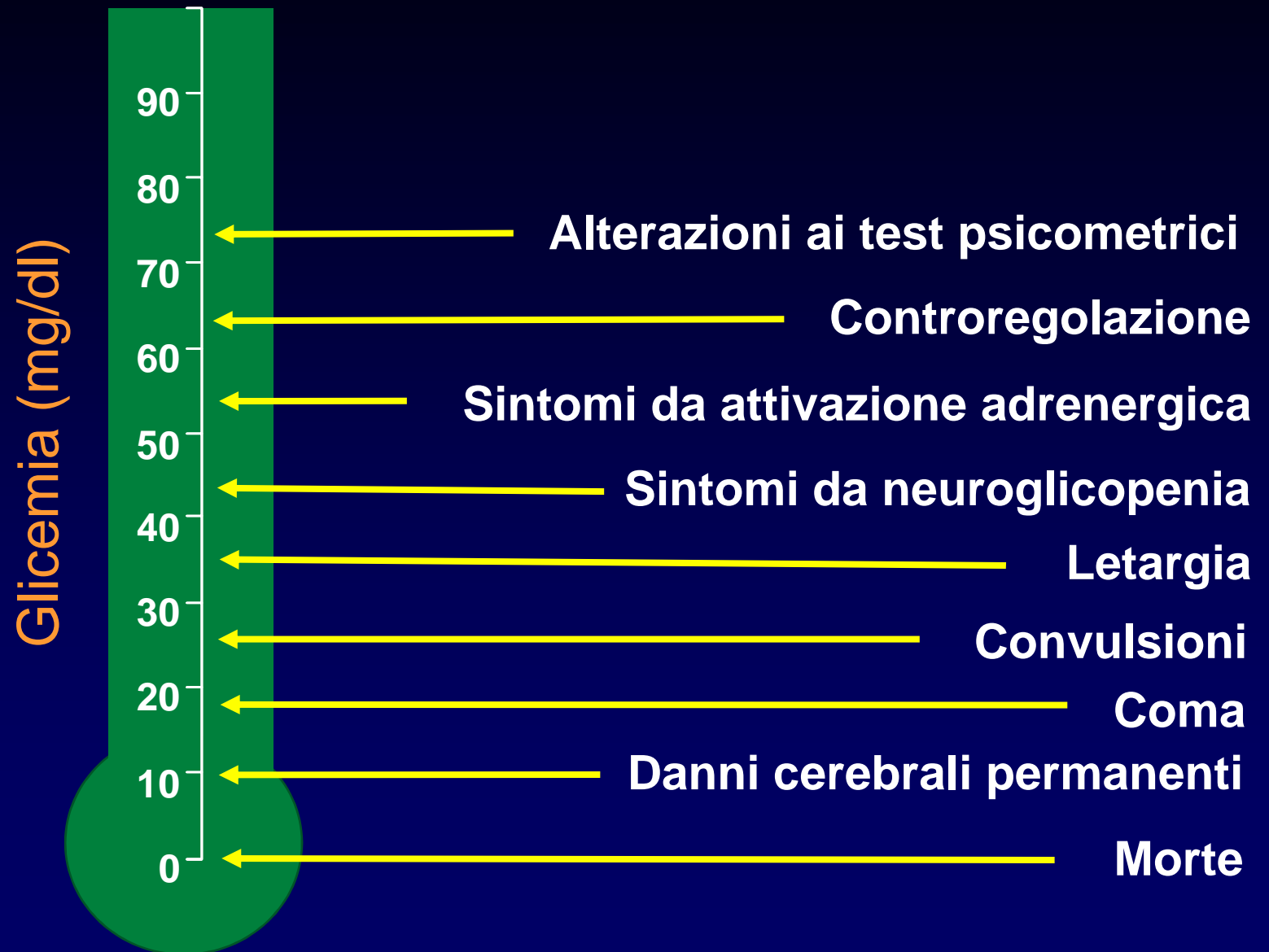
SINTOMI E SEGNI DI IPOGLICEMIA

Da attivazione adrenergica

- cardiopalmo
- sudorazione
- ansia
- fame
- tremori

Da neuroglicopenia

- astenia
- cefalea
- torpore mentale
- confusione mentale
- convulsioni
- perdita di coscienza

RAPPORTO FRA ENTITA' DELL'IPOGLICEMIA E SINTOMI

DIAGNOSTICA DELL'IPOGLICEMIA

Triade di Whipple

1. sintomi e segni di ipoglicemia
   - da reazione simpatica
   - da neuroglicopenia
2. riscontro biochimico di ipoglicemia
   (<55 mg/dl)
3. reversibilità della sintomatologia dopo
   assunzione di glucosio

FATTORI CHE CONDIZIONANO IL QUADRO CLINICO NELL'IPOGLICEMIA

- livello dell'ipoglicemia
- rapidità della caduta glicemica
- entità della caduta glicemica
- età del paziente
- patologia di base
- affezioni concomitanti

CONDIZIONI CLINICHE CHE POSSONO ESSERE CONFUSE CON L'IPOGLICEMIA

- isteria
- nevrosi ansiosa
- ipotensione, sindrome vaso-vagale
- aritmia, angina pectoris
- intossicazione
- tumori cerebrali, patologia del SNC
- epilessia

CAUSE DI IPOGLICEMIA ASINTOMATICA

- digiuno prolungato
- esercizio fisico intenso
- gravidanza

PSEUDOIPOGLICEMIA

Da glicolisi in vitro.

Frequente nelle leucocitosi di notevole entità e nelle leucemie o policitemie.

IPOGLICEMIE SINTOMATICHE

- A digiuno
  - con iperinsulinemia
  - senza iperinsulinemia
- Post-prandiale (reattiva)

DIAGNOSI DI IPOGLICEMIA POSTPRANDIALE

Richiede la contemporanea presenza di sintomi e/o segni clinici, di bassi valori glicemici e di una chiara relazione temporale con l'assunzione di alimenti, in assenza di ipoglicemia a digiuno

DIAGNOSI DI IPOGLICEMIA POSTPRANDIALE

Monitoraggio glicemico frequente o continuo

Limite: molto indaginoso e costoso

OGTT
- per 4-6 ore
- prelievi ogni mezzora e alla eventuale comparsa dei sintomi

Rappresenta il test diagnostico più utilizzato

Limite: poco fisiologico e di dubbia validità

IPOGLICEMIA POST-PRANDIALE (REATTIVA)

Precoce (entro 2-3 h dall'inizio del pasto)
- accelerato svuotamento gastrico
- causa ignota (idiopatica)

Tardiva (dopo 2-3 h dall'inizio del pasto)
- ritardata e/o esagerata secrezione insulinica
- causa ignota (idiopatica)

IPOGLICEMIA REATTIVA NELL'ADULTO

1. Idiopatica

2. Chirurgia o patologia del tubo digerente
   - gastrectomia, gastrodigiunostomia
   - piloroplastica, vagotomia
   - ulcera peptica
   - gastrite

3. Obesità, stati di pre-diabete

IPOGLICEMIA REATTIVA

- La sintomatologia in genere si manifesta quando il glucosio viene somministrato per bocca, ma non quando viene somministrato endovena.

- Fattori gastrointestinali (es. ormoni del sistema delle incretine) potrebbero essere quindi responsabili dell'abnorme risposta β-cellulare al glucosio.

IPOGLICEMIA REATTIVA IDIOPATICA

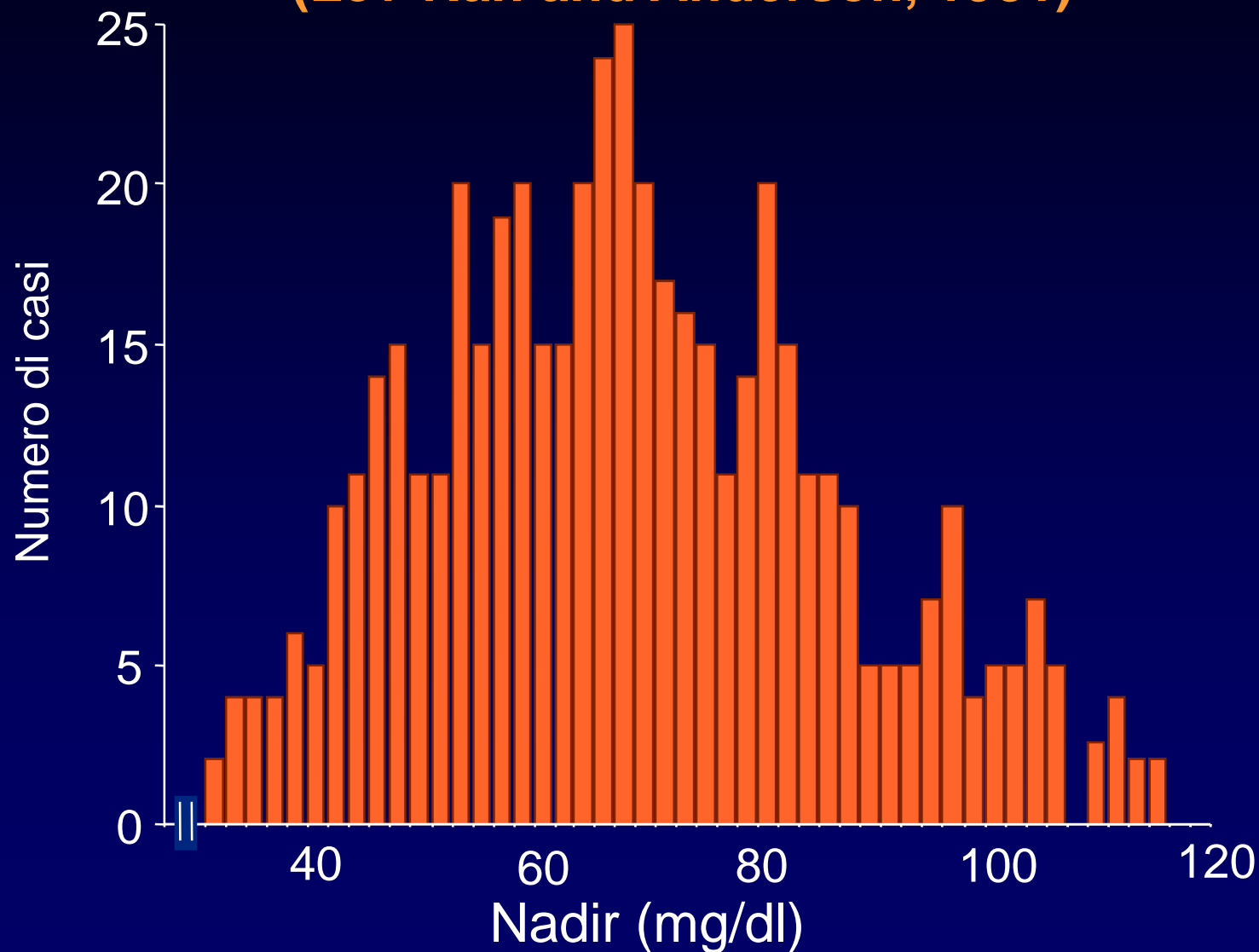
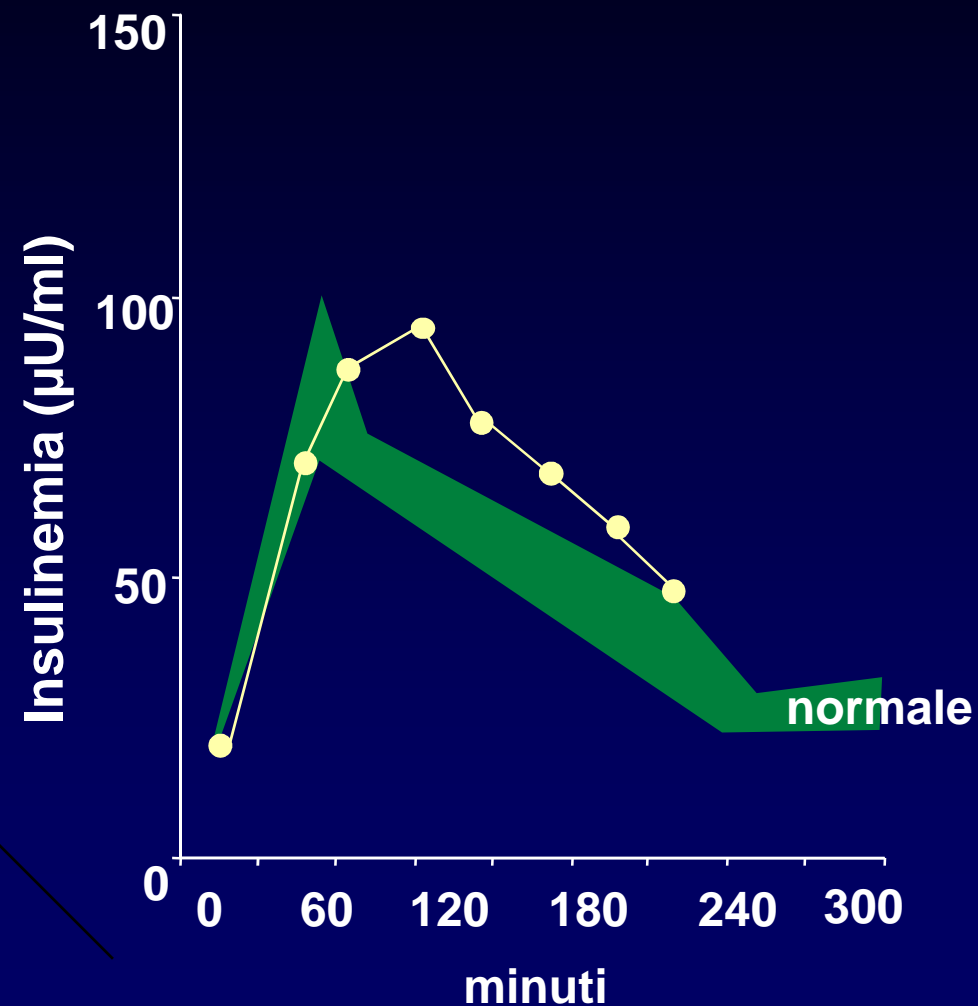
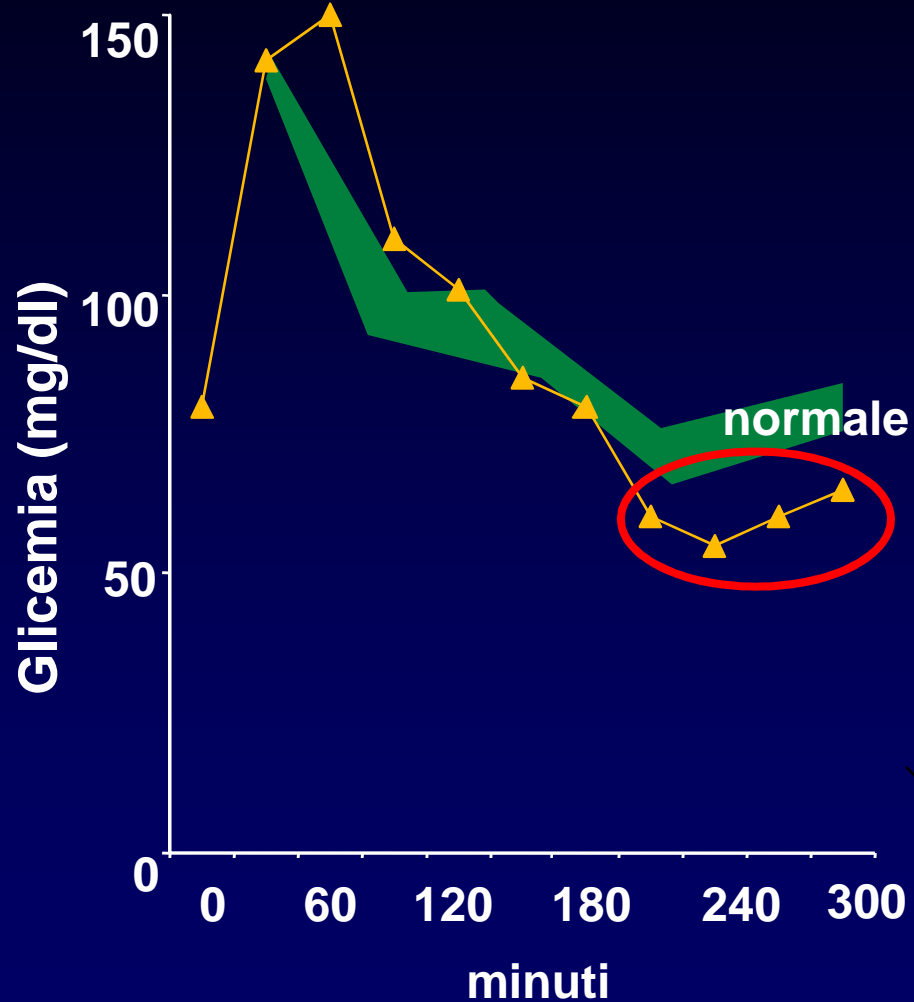
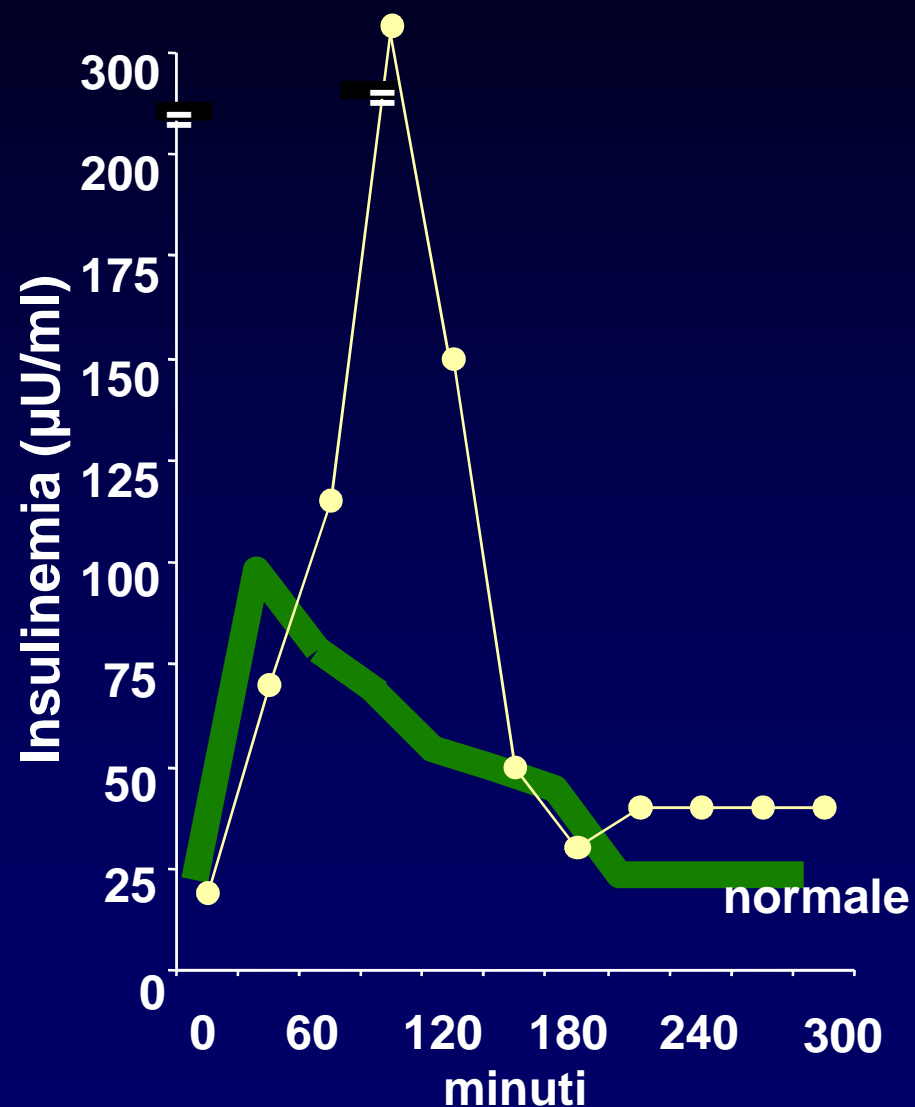
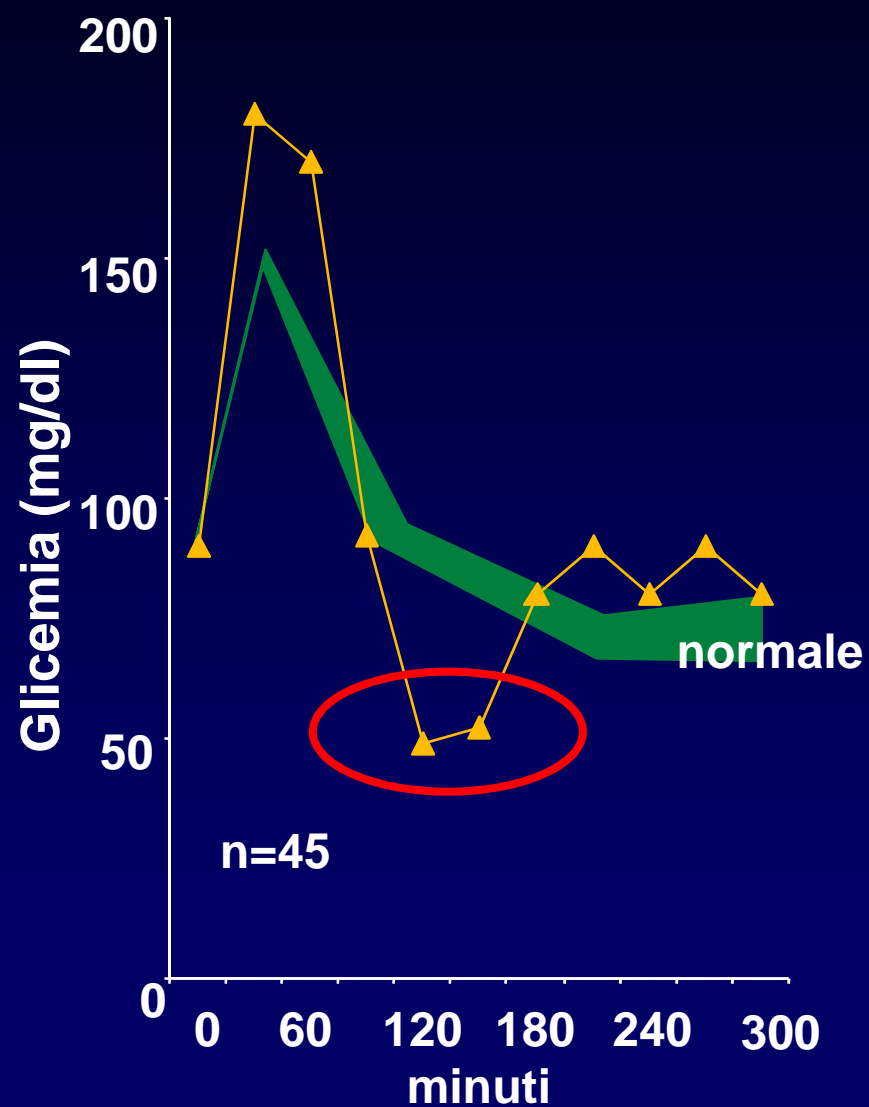
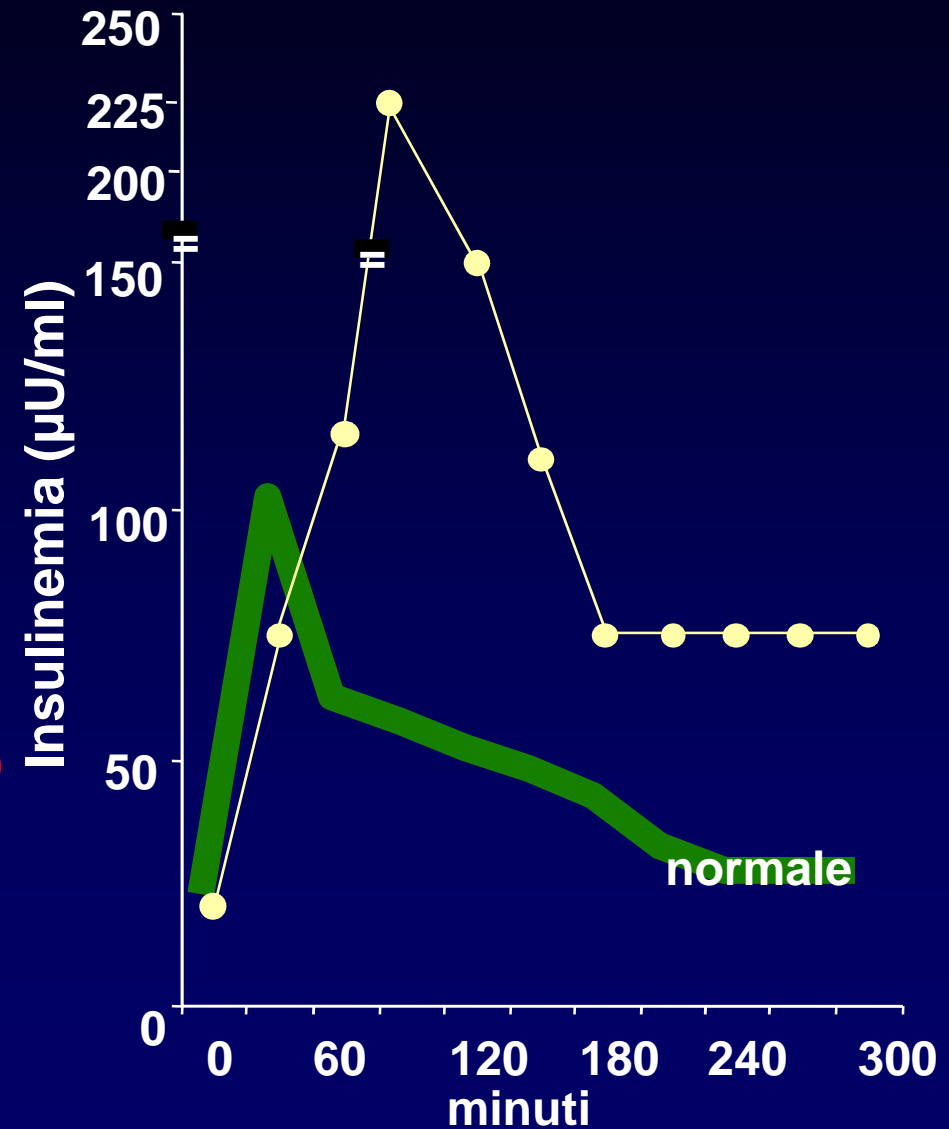
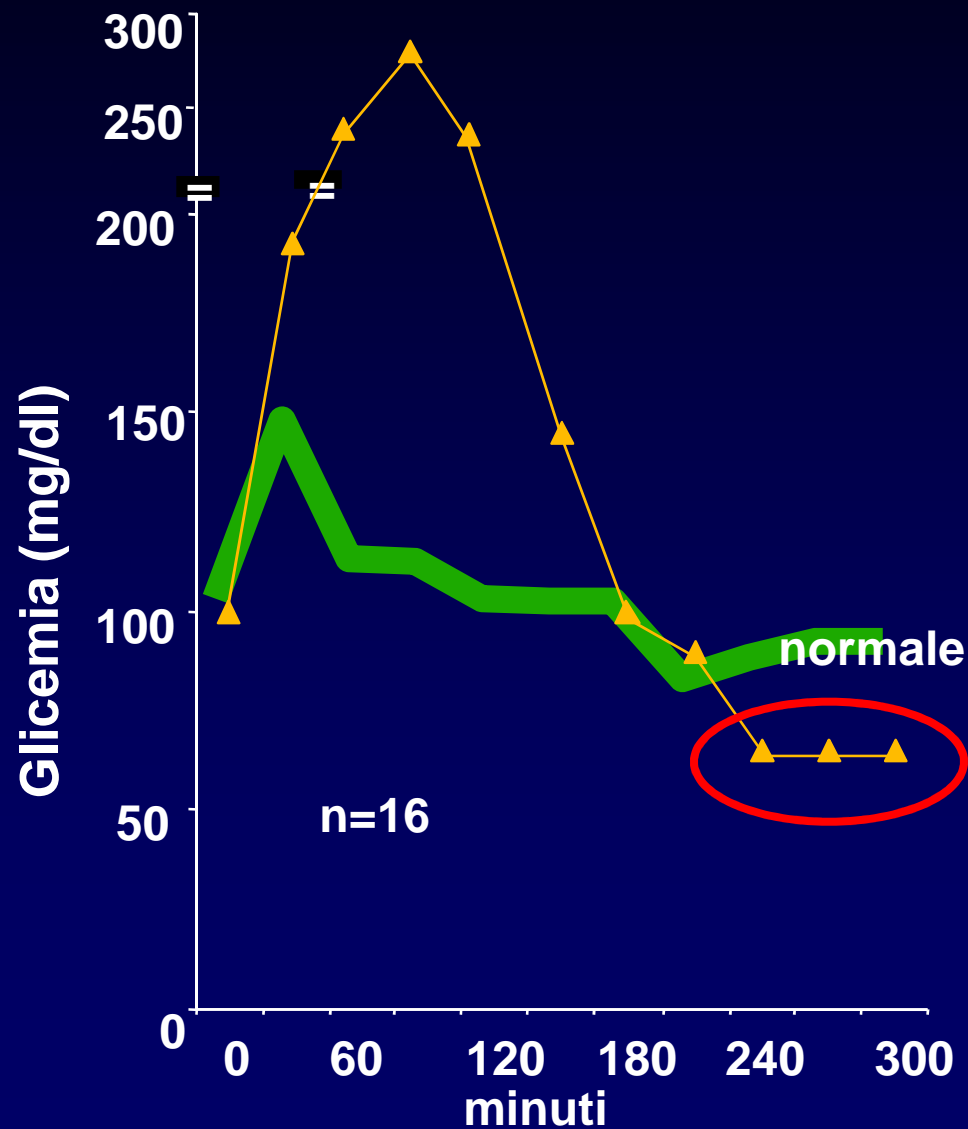
Sospetto

-sintomatologia compatibile con ipoglicemia 2-5 ore dopo il pasto

Diagnosi

- ipoglicemia biochimica e/o sintomatica in corso di carico orale di glucosio (OGTT)
- assenza di alterazioni della tolleranza glucidica e della funzionalità gastrointestinale

Distribuzione di frequenza del più basso valore glicemico durante OGTT in 650 soggetti sani

(Lev-Ran and Anderson, 1981)

OGTT NELLA IPOGLICEMIA IDIOPATICA

OGTT NELLA IPOGLICEMIA DA PATOLOGIA DEL TUBO DIGERENTE

OGTT NELLA IPOGLICEMIA DEL PRE-DIABETE

IPOGLICEMIE A DIGIUNO SENZA IPERINSULINEMIA

- Affezioni caratterizzate da una ridotta produzione epatica di glucosio
  - epatopatie gravi
  - ridotto apporto al fegato di precursori gluconeogenetici (grave malnutrizione, uremia, m. di Addison)
  - difetti enzimatici congeniti
- Abuso di bevande alcoliche
- Neoplasie non insulino-secernenti

NEOPLASIE EXTRAPANCREATICHE ASSOCIATE AD IPOGLICEMIA

Sarcomi	45%
Epatomi	23%
Carcinomi surrenalici	10%
Carcinomi gastrointestinali	8%
Linfomi	6%
Altre neoplasie	8%

IPOTETICI MECCANISMI DELL'IPOGLICEMIA NELLE NEOPLASIE NON INSULINOSECERNENTI

1. Eccessivo consumo di glucosio
2. Secrezione di sostanze insulino-simili
3. Inibizione della glicogenolisi
4. Inibizione della gluconeogenesi

IPOGLICEMIA DA ALCOOL

- Inibizione della gluconeogenesi epatica
- Non è collegata ai livelli alcolemici
- Si manifesta dopo esaurimento delle scorte di glicogeno epatico (entro 8-12 h di digiuno)
- E' prevenuta da una adeguata ingestione di alimenti associati all'alcool
- La sintomatologia neuroglicopenica può essere confusa con gli effetti diretti dell'alcool
- La terapia richiede la somministrazione di glucosio e.v.
- La somministrazione di glucagone è inefficace (esaurimento del glicogeno epatico)

IPOGLICEMIE DA FARMACI O TOSSICI

- DIRETTAMENTE EFFICACI
  - insulina
  - sulfoniluree, glinidi
  - biguanidi
  - alcool
  - salicilati•
- POTENZIANTI L'AZIONE DI:
  - Sulfoniluree:
    - dicumarolici, chinolonici
    - fenilbutazone, fibrati
    - antibiotici, antimicotici
  - Insulina:
    - β-bloccanti
- OCCASIONALMENTE RESPONSABILI DI IPOGLICEMIA
  - aloperidolo
  - clorpromazina
  - antistaminici

CAUSE DI IPOGLICEMIA NEL DIABETE INSULINO-TRATTATO (Tipo 1 o Tipo 2)

- Inadeguato o ritardato introito alimentare
- Esercizio fisico senza adeguamento insulinico e/o alimentare
- Errore nella posologia insulinica
- Ricerca di un controllo metabolico ottimizzato
- Assunzione deliberata di una dose eccessiva di insulina
- Terapia con β-bloccanti

Frequenza dell'ipoglicemia sintomatica nei diabetici Tipo 1

- terapia convenzionale	0-1/settimana
- terapia intensiva	2-4/settimana

Ipoglicemia grave con perdita di coscienza almeno una volta all'anno:

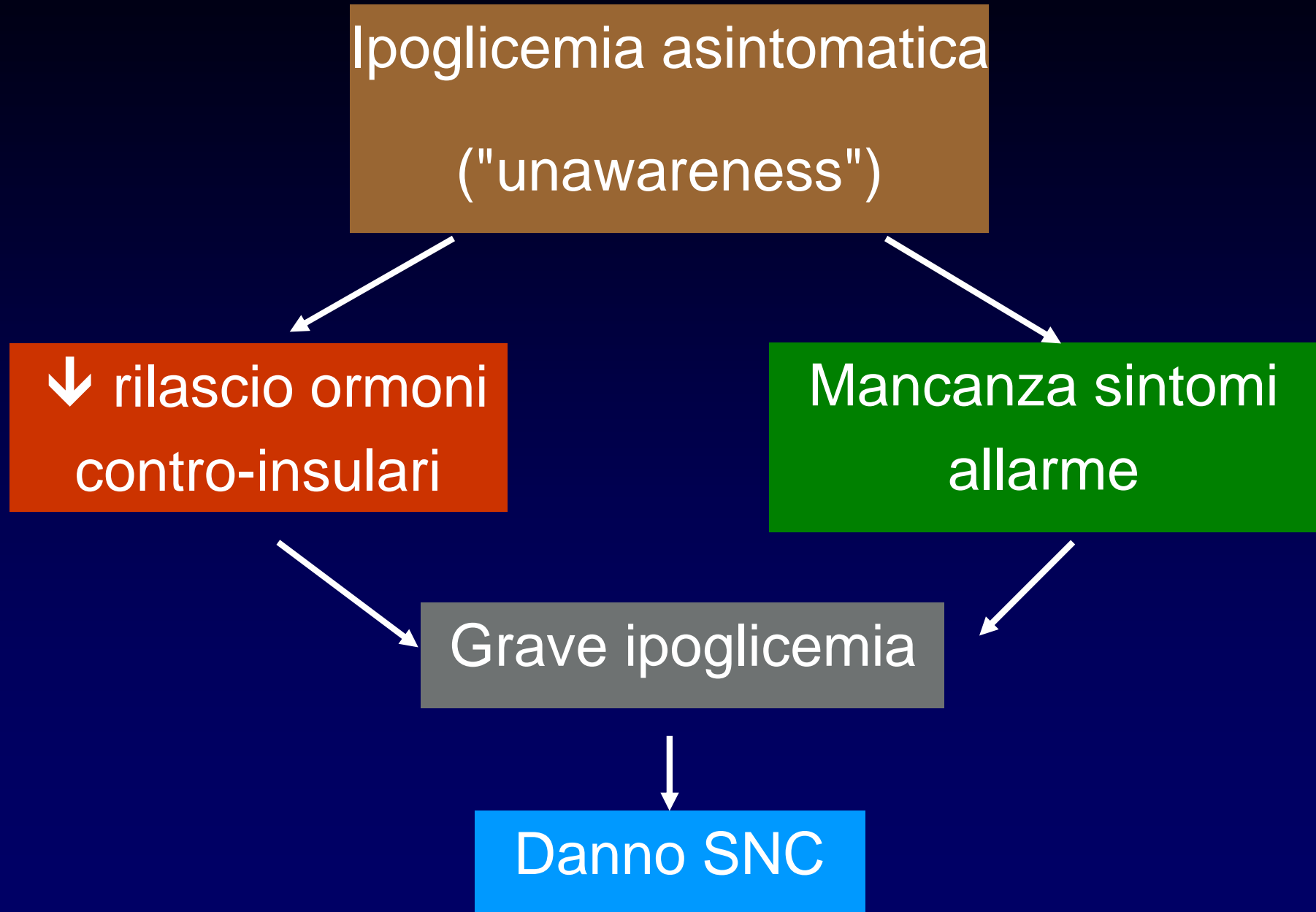
- terapia convenzionale	10% dei soggetti
- terapia intensiva	25% dei soggetti

4% decessi nei T1DM sono causati da ipoglicemia

FREQUENZA DELLE IPOGLICEMIE ASINTOMATICHE NEI DIABETICI TIPO 1

~ 25% degli episodi ipoglicemici

~ 50% nei diabetici di lunga durata

Ipoglicemia asintomatica
("unawareness")
↓ rilascio ormoni contro-insulari
Mancanza sintomi allarme
Grave ipoglicemia
Danno SNC

INCIDENZA DI IPOGLICEMIA SEVERA NEI DIABETICI INSULINO-TRATTATI

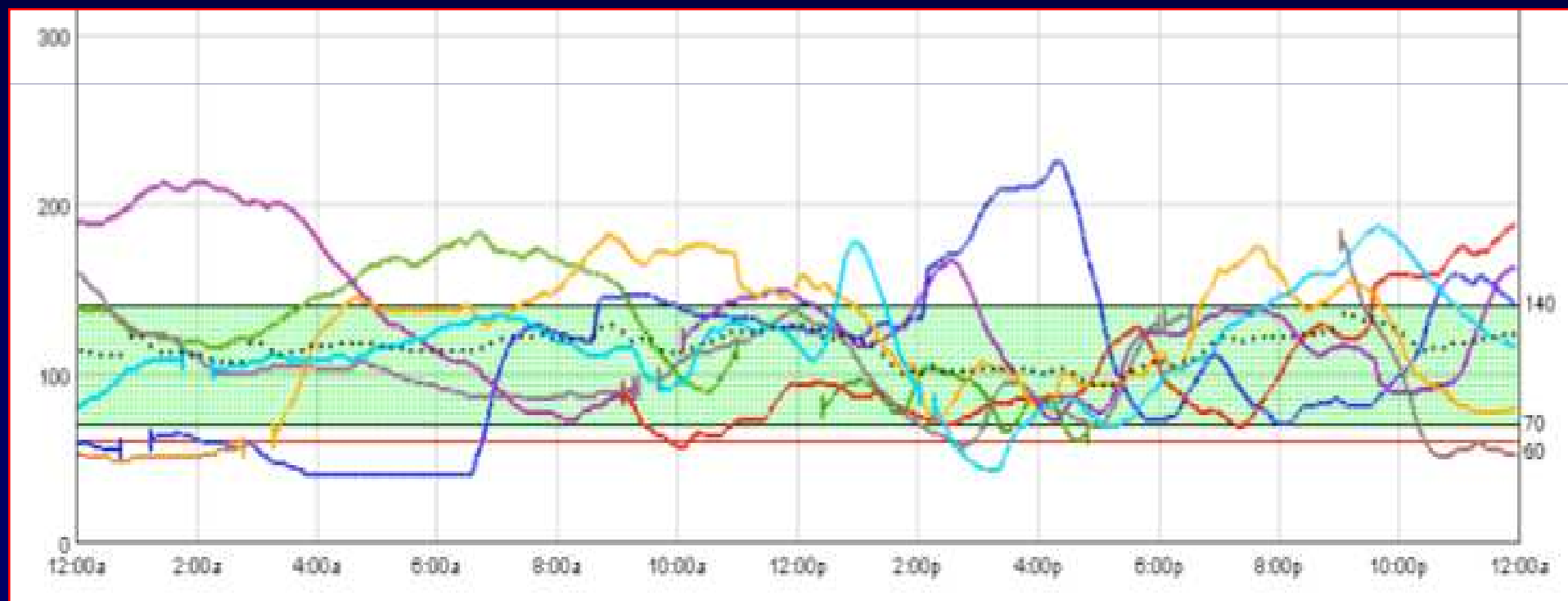
Tipo 1: 1.70 episodi per paziente/anno

Tipo 2: 0.73 episodi per paziente/anno

FREQUENZA DI IPOGLICEMIA NEI DIABETICI TRATTATI CON SULFONILUREE

Almeno 1 episodio in 6 mesi:

20% casi

300
200
100
0
140
70
60
12:00a 2:00a 4:00a 6:00a 8:00a 10:00a 12:00p 2:00p 4:00p 6:00p 8:00p 10:00p 12:00a

Sono diabetico

Se mi comporto in maniera strana datemi 15 g. di zucchero in qualsiasi forma (coca cola, aranciata, marmellata...) Se sono incosciente chiamate l'ambulanza o uno dei seguenti numeri

Medico

Familiare

Familiare

Assumere immediatamente 15 g di zucchero (alternative):

- 2 caramelle fondenti
- 3 caramelle dure
- 3 zollette di zucchero
- 3 bustine di zucchero sciolte in acqua
- 1 cucchiaio (da brodo) e mezzo colmo di zucchero
- 1 cucchiaio (da brodo) e mezzo colmo di miele
- 1 cucchiaio (da brodo) e mezzo colmo di marmellata
- 1 bicchiere piccolo (circa 100 ml) di succo di frutta
- 1 bicchiere grande (circa 150 ml) di una bibita zuccherata (es. Coca-Cola)
- 1 bicchiere grande e mezzo (circa 200 ml) di spremuta di arancio

Dopo circa 15 minuti mangiare circa 50 g di pane oppure un pacchetto di cracker oppure un frutto

CAUSE DI IPOGLICEMIA NELLA TERAPIA CON SULFONILUREE

- Iperdosaggio e/o ipoalimentazione
- Epatopatie
- Nefropatie
- Interazioni farmacologiche
  - dicumarolici
  - fenilbutazone
  - sulfamidici

IPOGLICEMIA FATTIZIA NEL SOGGETTO NON INSULINOTRATTATO

1. Ipoglicemia
2. Elevati valori insulinemici
3. Valori soppressi di C-peptide

IPERINSULINISMO ENDOGENO

- insulinoma
- sulfoniluree
- anticorpi anti-recettore
- anticorpi anti-insulina
- insulina ectopica
- anticorpi stimolanti la β-cellula

INSULINOMA

Incidenza: 1/250.000 abitanti/anno

99% pancreas
1% extra-pancreatico

90% benigno
10% maligno

80-90% singolo
10-20% multipli o microadenomatosi

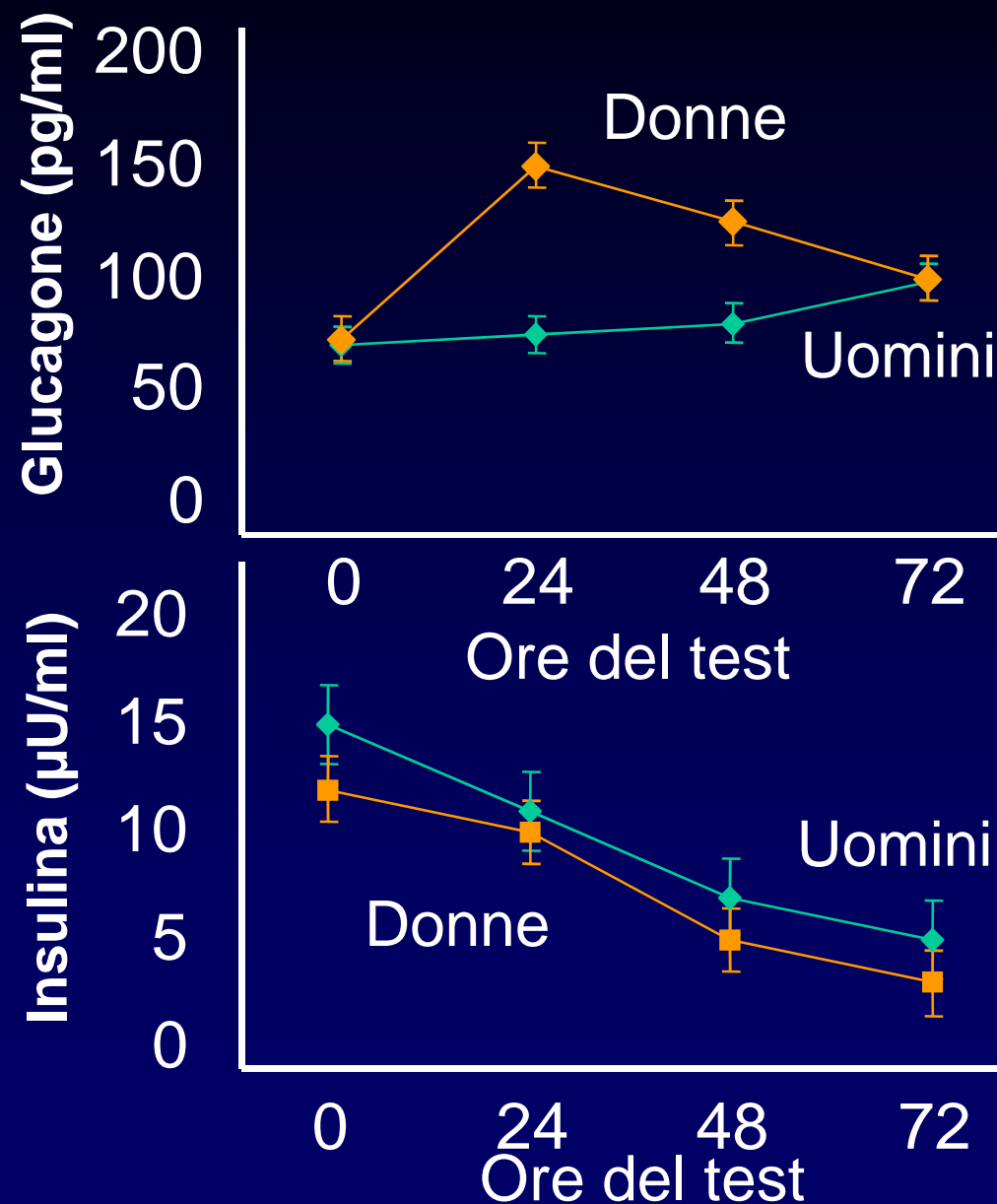
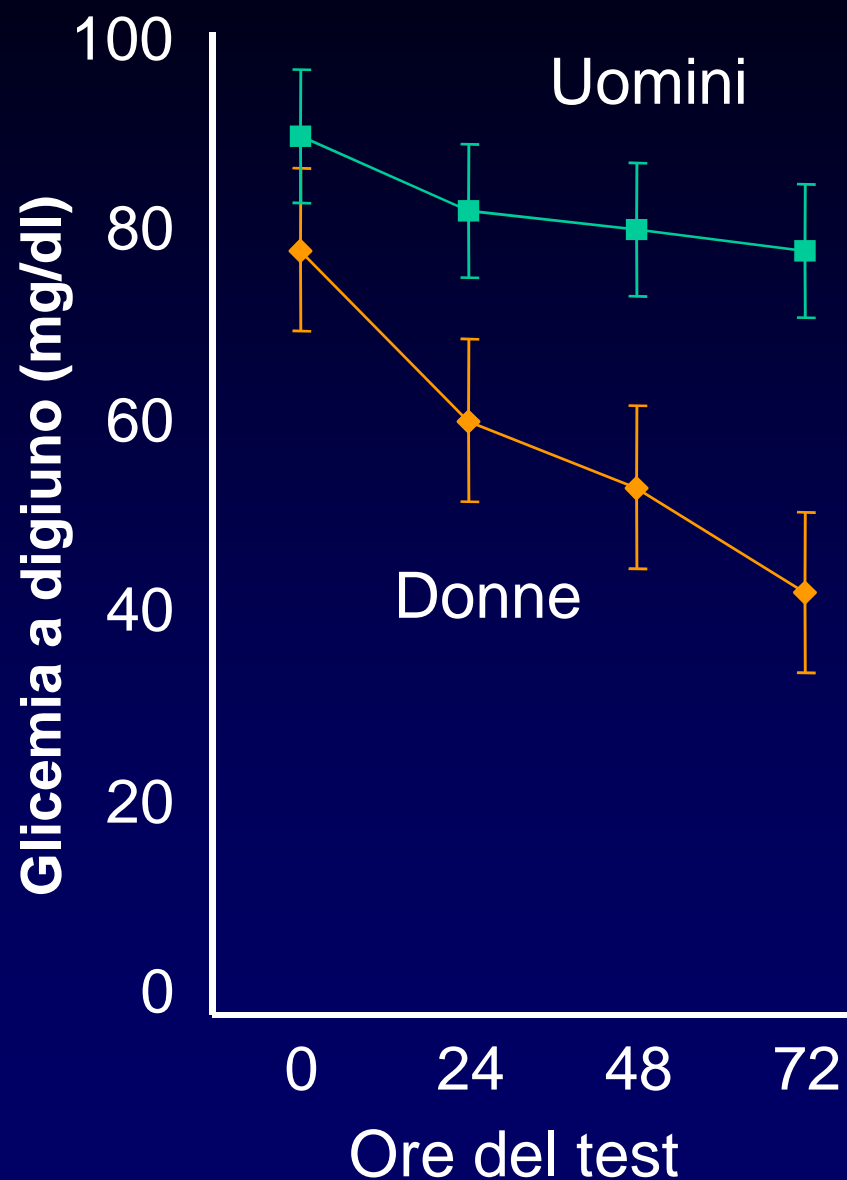
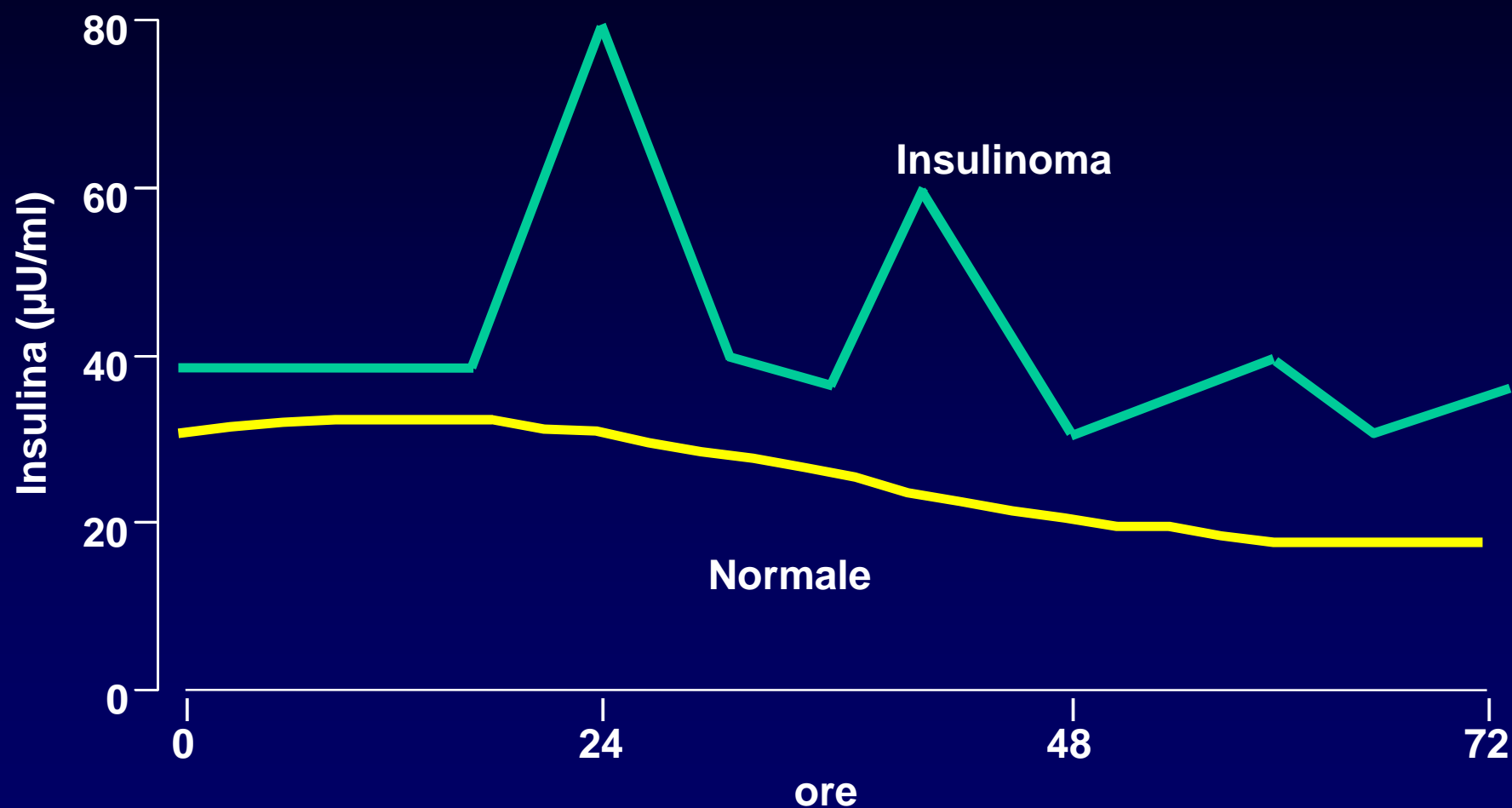
MEN1 (+ iperparatiroidismo e adenoma ipofisario)

DIAGNOSI DI INSULINOMA
Tests di soppressione

- Digiuno prolungato
  - almeno 72 h (sospendere in caso di ipoglicemia sintomatica)
  - prelievi ogni 4-6 ore per glicemia e insulinemia

  sono fortemente suggestivi di insulinoma:
    - glicemia <45 mg/dl
    - insulinemia ≥10 µU/ml
    - rapporto insulina/glucosio >0.4

- Test all'insulina e.v.
  - infusione prolungata 2-3 ore
  - prelievi ogni 30 minuti per C-peptide
  - indicativo di insulinoma un assente o ridotto decremento del C-peptide
  - poco sensibile e poco specifico

Normale profilo di glicemia, insulina e glucagone durante test del digiuno
Glicemia a digiuno (mg/dl)
100
80
60
40
20
0
Uomini
Donne
0
24
48
72
Ore del test
Glucagone (pg/ml)
200
150
100
50
0
Donne
Uomini
0
24
48
72
Ore del test
Insulina (µU/ml)
20
15
10
5
0
Uomini
Donne
0
24
48
72
Ore del test

VARIAZIONI INSULINEMICHE DURANTE DIGIUNO PROTRATTO

INTERPRETAZIONE DEL TEST DEL DIGIUNO

Allorché la glicemia è <45 mg/dl, l'insulina deve essere <10 µU/ml.
Valori di insulina più alti sono diagnostici di iperinsulinemia endogena e valori fra 5 e 10 µU/ml sono comunque sospetti.

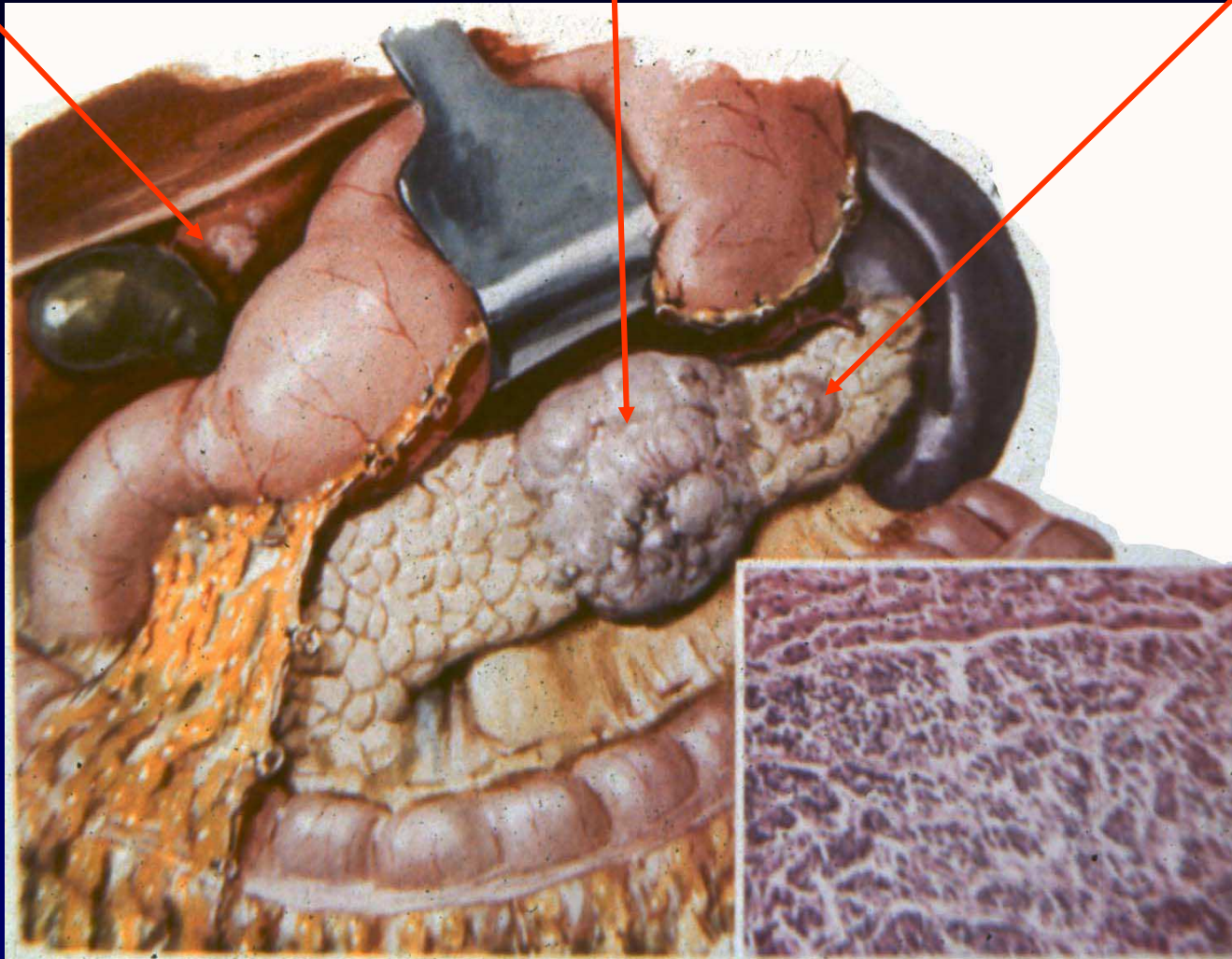
LOCALIZZAZIONE DEGLI INSULINOMI

Tecniche non invasive	Tecniche invasive
Ecotomografia (trans-esofagea)	Arteriografia selettiva
TAC, RMN	Cateterismo percutaneo vena pancreatica
Scintigrafia (Octreotide)	Localizzazione intraoperatoria

Adenoma

Carcinoma

Metastasi epatica

Lesione satellite

LOCALIZZAZIONI ECTOPICHE DEGLI INSULINOMI

Stomaco	30%
Duodeno	32%
Digiuno	20%
Ileo	10%
Diverticolo di Meckel	6%
Fegato	1%
Milza	1%

FINE